

TRABAJO DE FIN DE GRADO

Grado en Farmacia



TRATAMIENTOS EN HIPERCOLESTEROLEMIA FAMILIAR DIRIGIDOS A LAS PROTEÍNAS PCSK9, ANGPTL3, MTP, ACL, APOB-100

Autor: Jesús Gutiérrez Rodríguez

Villaviciosa de Odón, 3 de junio de 2024

Índice

1	INTRODUCCIÓN	1
1.1.	HIPERCOLESTEROLEMIA FAMILIAR.....	2
1.2.	BASE GENÉTICA	2
1.3.	DIANAS	5
1.4.	FÁRMACOS Y SUS MECANISMOS DE ACCIÓN EN LA TERAPIA HABITUAL.....	8
1.5.	FÁRMACOS APROBADOS: NUEVAS ESTRATEGIAS Y SUS MECANISMOS DE ACCIÓN.....	9
1.6.	FARMACOS NO APROBADOS: TERAPIASS DIRIGIDAS AL ADN Y VACUNAS EN INVESTIGACIÓN	13
2	OBJETIVO.....	14
3	METODOLOGÍA DE BÚSQUEDA	14
4	RESULTADOS Y DISCUSIÓN.....	14
4.1.	HMGCR.....	14
4.2.	PCSK9	15
4.3.	ACL	18
4.4.	ANGPTL3.....	19
4.5.	MTP	20
4.6.	APOB-100	21
4.7.	LPA.....	21
4.8.	APOC-III	22
4.9.	CTPE.....	23
4.10.	ÁCIDO NICOTÍNICO.....	23
4.11.	Vector AAV (AAV8.TBG.hLDLR)	23
4.12.	AFÉRESIS	23
5	SOSTENIBILIDAD	24
6	CONCLUSIONES	24
7	BIBLIOGRAFÍA.....	26
8	ANEXOS.....	31

RESUMEN

La Hipercolesterolemia Familiar es una enfermedad genética que incrementa los niveles de lipoproteína de baja densidad en la sangre, aumentando el riesgo de enfermedades cardiovasculares. Es causada por mutaciones en los genes *LDLR*, *APOB* y *PCSK9*; y se clasifica en homocigota y heterocigota, aunque también puede ser poligénica.

El objetivo del trabajo es revisar los tratamientos existentes para esta enfermedad, comparando la eficacia de las terapias tradicionales con las nuevas estrategias y dianas farmacológicas. Tradicionalmente, se han utilizado hipolipemiantes como las estatinas y la Ezetimiba, pero muchos pacientes no logran los objetivos deseados, lo que ha llevado al desarrollo de nuevos fármacos dirigidos a diferentes proteínas como MTP, PCSK9, ANGPTL3, ApoB-100 y ApoC-III.

El trabajo emplea una metodología de búsqueda bibliográfica en bases de datos como PubMed, Medline, Google Scholar y Scopus, usando palabras clave específicas. Los resultados y la discusión del documento destacan varias estrategias innovadoras y sus respectivos fármacos. Comparando la eficacia de las terapias habituales frente a las nuevas. Destacan fármacos como Inclisiran, Mipomersen, Lomitapida y los anticuerpos monoclonales Evinacumab, Evolocumab y Alirocumab.

Las estatinas siguen siendo el tratamiento de primera línea. Sin embargo, algunos pacientes no alcanzan los niveles deseados o son intolerantes a las estatinas. Los inhibidores de PCSK9, como Evolocumab y Alirocumab, han mostrado ser efectivos para reducir significativamente los niveles de LDL-C sobre todo en pacientes con HeFH.

Finalmente, se concluye que, aunque las nuevas terapias presentan perfiles de seguridad y eficacia prometedores, es crucial seguir investigando para optimizar los tratamientos y minimizar los efectos secundarios, mejorando así la calidad de vida de los pacientes. En términos de sostenibilidad, el trabajo también aborda el impacto ambiental de estos nuevos fármacos, que son vistos como contaminantes emergentes.

Palabras clave: “Familial Hypercholesterolemia”, “PCSK9 inhibitor”, “Lomitapide”, “Alirocumab”, “Evinacumab”.

1 INTRODUCCIÓN

En la actualidad se considera que la Hipercolesterolemia Familiar (FH) es el trastorno genético más común relacionado con el desarrollo de enfermedades coronarias a edades tempranas (*Hipercolesterolemia familiar*, s. f.). Son numerosos fármacos los que se

emplean con el fin de resolver esta dolencia. Muchos de ellos se encuentran en investigación. Con los tratamientos habituales, en muchos casos no se obtienen los resultados adecuados.

1.1. HIPERCOLESTEROLEMIA FAMILIAR

Se trata de una enfermedad caracterizada por un aumento pronunciado en los niveles de Lipoproteína de baja densidad circulante (LDL-C) en sangre desde edades muy tempranas; lo que conlleva la aparición de depósitos de colesterol extravasculares y vasculares. Como consecuencia se desarrolla aterosclerosis y enfermedades coronarias (infarto de miocardio y angina de pecho) prematuras. También es habitual la presencia de xantomas (depósitos de colesterol acumulados en los tendones que empeoran con la edad), xantelasma (depósitos amarillentos en los párpados) y arco corneal (arco grisáceo que aparece alrededor de la córnea) (Abifadel & Boileau, 2023; Ison et al., 1993). Todo ello provoca un aumento de la morbilidad y de la mortalidad de los pacientes (Abifadel & Boileau, 2023).

La FH es una de las enfermedades con base genética más frecuente, y a pesar de ello está infradiagnosticada. En un principio se creía que la FH era una enfermedad monogénica autosómica dominante, y así es en muchos de los casos. Sin embargo, en la actualidad se sabe que también está producida por alelos recesivos y que también puede ser poligénica (Abifadel & Boileau, 2023).

Los pacientes con FH son muy propensos a desarrollar enfermedades coronarias (CHD). En concreto se ha visto que el 41% de los pacientes padecían CHD con una media de edad de 41 años (Kounatidis et al., 2024). También se ha observado que los niveles de LDL-C, y por lo tanto el riesgo de sufrir enfermedades cardiovasculares, difiere entre individuos portadores de la misma mutación monogénica. Según Abifadel & Boileau, (2023) esto se debe a la presencia de otras mutaciones poligénicas que hacen un efecto sumatorio empeorando el pronóstico del paciente.

1.2. BASE GENÉTICA

La FH se clasifica atendiendo a su base genética. Podemos distinguir dos tipos principales de FH monogénica; la homocigota (HoFH), que se desarrolla cuando el paciente presenta los dos alelos mutados y se debe sospechar de su presencia cuando se observan unos niveles sanguíneos de LDL-C superiores a 490 mg/dl (Warden et al., 2021). Es el tipo de FH con mayor gravedad haciéndose visible desde el nacimiento provocando

complicaciones cardiovasculares que aparecen antes de los 20 años (Abifadel & Boileau, 2023). Su prevalencia es de 1 por cada 160.000-300.000 personas (Fu et al., 2022). El otro tipo principal de FH monogénica es la heterocigota (HeFH); que la padecen aquellos pacientes que portan un alelo con una mutación de pérdida de función y otro normal. Clínicamente se manifiesta con niveles de LDL-C sanguíneos superiores a 190 mg/dL en adultos y 160 mg/dL en niños (Warden et al., 2021). Su gravedad es menor que la de la HoFH manifestándose las primeras complicaciones cardiovasculares entre los 30-40 años (Abifadel & Boileau, 2023) y su prevalencia es de 1 de cada 311 personas (Fu et al., 2022).

Cabe destacar que también se detectan algunos casos que se manifiestan clínicamente como HoFH (por sus niveles de LDL-C) pero que realmente son casos de heterocigosidad compuesta o doble. En la primera, los dos alelos del mismo gen son portadores de una mutación diferente. En la segunda, el paciente es portador de dos variantes patogénicas heterocigotas en dos genes diferentes (Abifadel & Boileau, 2023). Además de estas, se ha descrito la FH poligénica, que es la responsable de entre el 30-50% de los casos de FH (Warden et al., 2021).

Existen mutaciones en varios genes que están relacionadas con la manifestación del fenotipo de FH. Los principales genes responsables de la FH autosómica dominante (ADH) son *LDLR*, *APOB* y *PCSK9*. Así mismo, y aunque es menos frecuente, también se puede deber a mutaciones en el gen *APOE*. La gran mayoría de casos de FH se deben a mutaciones autosómicas dominantes y por ello, es muy común que se utilicen indistintamente los términos FH y ADH (Abifadel & Boileau, 2023). En la Figura 1 se muestran los genes más habituales relacionados con la FH.



Figura 1. Genes más habituales relacionados con la FH

Las mutaciones en estos 4 genes también pueden presentarse en heterocigosis compuesta o doble. Los casos de heterocigosis doble son especialmente graves cuando se dan entre variantes de *LDLR* y *PCSK9* (Abifadel & Boileau, 2023; Karami et al., 2019).

Además de las mutaciones dominantes, también se han descrito otras recesivas, que necesitan estar presentes en los dos alelos para manifestarse. De entre ellas podemos destacar las variaciones en el gen *LDLRAP1* (Ison et al., 1993). También se han descrito en el gen *CYP7A1* que codifica para la colesterol 7 α -hidroxilasa, enzima que participa en el catabolismo del colesterol. Esta mutación da lugar a la pérdida de función de la enzima y con ello al aumento de los niveles de LDL-C (Warden et al., 2021).

También se han descrito mutaciones en otros genes relacionados con las lipoproteínas que contribuyen modulando el fenotipo de FH. Es el caso de los genes *ANGPTL3* (codifica para la proteína similar a la angiopoyetina 3), *CH25H* (codifica la enzima colesterol 25-hidroxilasa) e *INSIG2* (un regulador de la transcripción en la misma vía

metabólica). El descubrimiento de estas mutaciones es muy importante para conocer el pronóstico de la enfermedad y poder avanzar hacia una medicina personalizada (Abifadel & Boileau, 2023).

En la mitad de los pacientes diagnosticados con FH no se detectan mutaciones de los genes *APOB*, *LDLR* y *PCSK9*. Según Sharifi et al., (2019), en la mayoría de estos casos la hipercolesterolemia se desarrolla por causas poligénicas. Como argumentan Abifadel & Boileau, (2023), el efecto sumatorio provocado por varios SNP en genes relacionados con el metabolismo del colesterol y las lipoproteínas da lugar a un aumento de los niveles de LDL-C similar al observado en la FH monogénica. Esta hipótesis se ve respaldada por los casos observados de pacientes que no portaban la variante monogénica causante de FH presente en su familia y que, sin embargo, mostraban un fenotipo de FH similar a los familiares que si la portaban (Abifadel & Boileau, 2023).

Atendiendo a las diferentes mutaciones que están detrás del fenotipo de FH se han identificado varias dianas a partir de las cuales se desarrollan los fármacos.

1.3. DIANAS

En la ruta de síntesis del colesterol y de las lipoproteínas intervienen numerosas enzimas. Muchas de ellas constituyen la diana de los fármacos hipolipemiantes. Además de estas, también hay proteínas que regulan los niveles de las diferentes lipoproteínas y que también son objetivo de fármacos hipolipemiantes.

1.3.1. HMGCR

La HMG-CoA reductasa (HMGCR) es una enzima que se expresa en los hepatocitos. Participa en la biosíntesis de colesterol pues cataliza la reacción de reducción del HMG-CoA a ácido mevalónico. Por ello, su inhibición reduce la síntesis endógena de colesterol y por consiguiente los niveles de LDL-C (Beltran et al., 2022).

1.3.2. ACL

La ATP citrato liasa (ACL) es una enzima que participa en la síntesis de colesterol catalizando la reacción que convierte el citrato en acetyl-coA. De esta forma participa en la síntesis endógena de colesterol (Morrow et al., 2022).

1.3.3. PCSK9

Es una proteína perteneciente a la familia de las convertasas. Se encuentra codificada en el gen humano *PCSK9* localizado en el cromosoma 1p32 (Lavecchia & Cerchia, 2019). Esta enzima ejerce su función uniéndose a la región extracelular de los LDLR, en concreto a los dominios EGF-A y Hélice B. Si la PCSK9 no se une al LDLR, este se separa de la LDL (Lipoproteína de baja densidad) dentro de un endosoma y se recicla reincorporándose a la membrana plasmática (Coppinger et al., 2022; Lavecchia & Cerchia, 2019). Por ello, si disminuye la concentración de PCSK9, aumenta la de LDLR y disminuyen los niveles de LDL-C.

1.3.4. ANGPTL3

La proteína similar a la angiopoyetina 3 (ANGPTL3) está codificada por el gen *ANGPTL3*. Se secreta exclusivamente en el hígado. Su actividad radica en la supresión reversible de la actividad catalítica de la lipoproteína lipasa (LPL) impidiendo que esta elimine lipoproteínas ricas en triglicéridos (TRL), quilomicrones y lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL). Por ello la supresión de ANGPTL3 da como resultado la disminución de los niveles de lípidos sanguíneos independiente de LDLR. En consecuencia, disminuye el riesgo de sufrir eventos cardiovasculares. Esto la convierte en una diana para tratar especialmente los casos de HoFH ya que estos pacientes presentan unas cantidades muy bajas o nulas de LDLR funcional. El estudio de la estructura proteica de ANGPTL3 abre la puerta a investigar su efecto antiinflamatorio y antiangiogénico (Muscoli et al., 2022).

1.3.5. APOC-III

La apolipoproteína C-III (ApoC-III) es una apoproteína que ejerce una función fundamental en el metabolismo de los lípidos ya que es un inhibidor de la lipoproteína lipasa (LPL). Esto provoca la disminución de la captación de lipoproteínas por los hepatocitos mediada por ApoE y su posterior destrucción. Además, promueve la síntesis de VLDL; y dificulta la eliminación de lipoproteínas del hígado. Forma parte de las lipoproteínas ricas en triglicéridos (VLDL, LDL y HDL (lipoproteína de alta densidad)) (Giammanco et al., 2023). Esto explica que los niveles altos de ApoC-III se relacionen con la acumulación de VLDL y quilomicrones (Michaeli et al., 2023). En la actualidad se ha descubierto que también ejerce un papel importante en procesos como la aterosclerosis, las inflamaciones, el metabolismo de la glucosa y las enfermedades cardiovasculares y

neurológicas (Giammanco et al., 2023). Por todo ello se utiliza como marcador de riesgo de ECV (Michaeli et al., 2023).

1.3.6. APOB-100

La Apolipoproteína B 100 (ApoB-100) es una de las dos isoformas de la proteína ApoB. Participa como componente estructural en las lipoproteínas ateroscлерóticas, en concreto en LDL, IDL (lipoproteína de densidad intermedia), VLDL y Lp(a) (Lipoproteína A). ApoB100 proviene de la transcripción del gen *ApoB* y se expresa en los hepatocitos. Es la principal proteína presente en LDL y juega un papel crucial en la unión de esta lipoproteína a su receptor LDLR. También es fundamental su papel en la síntesis de Lp(a) pues esta comienza con la unión de ApoB-100 a la apolipoproteína A (ApoA) (Kounatidis et al., 2024). Además de este dominio de unión, presenta otros ocho que permiten que las lipoproteínas de las que forma parte se adhieran a los proteoglicanos de la capa íntima arterial formando la placa de ateroma (Chen et al., 2022; Kounatidis et al., 2024). Por ello mutaciones en este gen contribuyen al desarrollo de aterosclerosis a edades tempranas. En la actualidad la medición de sus niveles se utiliza para calcular el riesgo de padecer enfermedad cardiovascular ateroscлерótica (ASCVD).

1.3.7. LPA

La Lp(a) está constituida a su vez por la unión de las proteínas ApoA y ApoB. En su composición también encontramos triacilgliceroles, fosfolípidos y colesterol (Koutsogianni et al., 2022). Su expresión está regulada por el gen *LPA*. La Lp(a) tiene un componente ateroscлерótico (es similar a LDL) y otro trombótico pues se une competitivamente al plasminógeno (Hamasaki & Kotani, 2020). Por ellos la Lp(a) está directamente relacionada con el aumento del riesgo de sufrir una enfermedad cardíaca isquémica (Sarzani et al., 2023). Según O'Donoghue et al., como portadora de fosfolípidos oxidados, al cruzar el endotelio, promueve la aterogénesis mediante la quimiotaxis y la propagación de la inflamación. En muchos pacientes con FH se han detectado niveles elevados de Lp(a), lo que incrementa el riesgo de ASCVD. Esto es más común en pacientes con HoFH (Koutsogianni et al., 2022).

1.3.8. MTP

La proteína microsomal de transferencia de triglicéridos (MTP) es una chaperona que se localiza en el retículo endoplásmico de los hepatocitos y los enterocitos. Participa en las

primeras etapas de la síntesis de VLDL en los hepatocitos y quilomicrones en los enterocitos (Alonso et al., 2019). Su función principal es ayudar en la transferencia de partículas de triglicéridos y ésteres de colesterol a la proteína ApoB presente en estas lipoproteínas (Kounatidis et al., 2024). Su inhibición disminuye los niveles de VLDL, LDL y quilomicrones. (Alonso et al., 2019).

1.3.9. CETP

La proteína de transferencia de ésteres de colesterol (CETP) facilita el paso de ésteres de colesterol de HDL a VLDL y LDL. A cambio, interviene en la transferencia de triglicéridos a HDL (Kounatidis et al., 2024). El resultado es un aumento de la concentración de colesterol en VLDL y LDL; y una disminución en HDL. Se expresan principalmente en el hígado (Oestereich et al., 2022).

En la actualidad se han aprobado numerosos fármacos dirigidos a estas dianas. Otros se encuentran en fase de desarrollo. A continuación, se explica el mecanismo de acción de los fármacos utilizados en la terapia habitual.

1.4. FÁRMACOS Y SUS MECANISMOS DE ACCIÓN EN LA TERAPIA HABITUAL

Las Estatinas, Ezetimiva y en menor medida la Vitamina B3 son fármacos que, al igual que sus posibles combinaciones, constituyen la terapia habitual para tratar la FH. Se presentan sus mecanismos de acción conocidos explicados en la Figura 2.

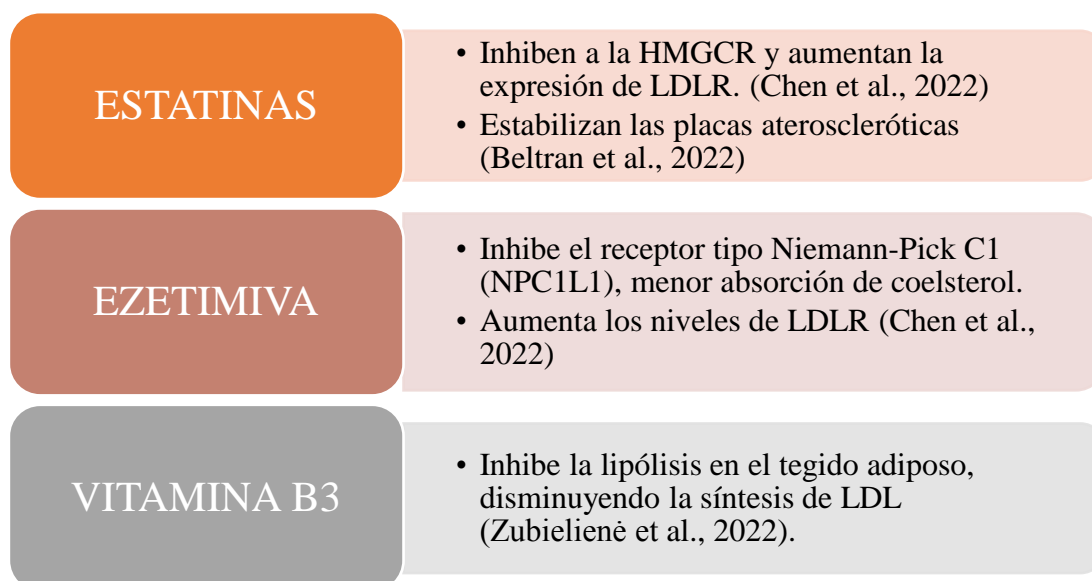


Figura 2. Mecanismos de acción conocidos de las Estatinas Ezetimiva y la Vitamina B3.

Muchos pacientes no consiguen alcanzar los niveles normales de LDL-C, por ello es necesario aplicar otra terapia más invasiva, la aféresis.

La aféresis de lipoproteínas es una técnica que permite extraer las lipoproteínas circulantes devolviendo el resto de los componentes del plasma al torrente sanguíneo. Se puede realizar por tres mecanismos: filtración, adsorción o precipitación. Se aplica en casos de HoFH en los que no se alcanzan los niveles deseados de lipoproteínas mediante las otras terapias aprobadas (Raina et al., 2019).

Como se ha explicado anteriormente, en muchos pacientes no se alcanzan los niveles objetivo de lipoproteínas. Por esta razón, es necesario desarrollar nuevos fármacos. En el siguiente apartado se explican las estrategias utilizadas por los nuevos medicamentos aprobados y su mecanismo de acción.

1.5. FÁRMACOS APROBADOS: NUEVAS ESTRATEGIAS Y SUS MECANISMOS DE ACCIÓN

Los nuevos fármacos aprobados y en investigación que se pueden utilizar para tratar los diferentes tipos de FH utilizan diferentes estrategias y mecanismos de acción innovadores. Se muestran de una forma esquemática en la Tabla 1 del anexo 1. En este apartado se procede a la explicación más detallada de las estrategias y los mecanismos de acción de los que están aprobados hasta la actualidad.

1.5.1. ANTICUERPOS MONOCLONARES (mAbs)

Los anticuerpos monoespecíficos (mAb) son proteínas que derivan de clones obtenidos a partir de una única célula parenteral. Atendiendo a la proporción de origen humano que poseen se pueden clasificar en murinos, quiméricos, humanizados o completamente humanos (Coppinger et al., 2022). Para tratar la FH se han desarrollado los siguientes.

Evolocumab es un anticuerpo monoclonal de subtipo IgG completamente humano. Se une a PCSK9 circulante e impide que forme el complejo con LDLR. Así impide la degradación de LDLR aumentando su concentración en la membrana de los hepatocitos (Chen et al., 2022).

Con la misma diana, se ha desarrollado Alirocumab, un anticuerpo monoclonal que se dirige a PCSK9 circulante bloqueando la unión de este a LDLR. De esta forma, aumenta la cantidad de LDLR disponibles para eliminar el LDL-C.

Por último, Evinacumab es un mAb de isotipo IgG4 completamente humano que inhibe a la proteína ANGPTL3 impidiendo que esta inhiba a la lipoproteína lipasa (LPL) y la

lipasa endotelial (EL). Entonces estas enzimas pueden ejercer su función de hidrólisis de triglicéridos y fosfolípidos presentes en las lipoproteínas circulantes (Chen et al., 2022; Michaeli et al., 2023). Como resultado se consigue una disminución de triglicéridos y LDL-C que es independiente de LDLR (Michaeli et al., 2023).

1.5.2. ARN DE INTERFERENCIA (ARNip)

Se trata de pequeñas moléculas de ARN (ácido ribonucleótido) bicatenario no codificante que se dirigen al ARN mensajero (ARNm) objetivo destruyéndolo. De esta forma impiden que se traduzca a proteína. La cadena guía permite la identificación del gen diana y la cadena pasajero estabiliza el plegamiento necesario para realizar su función. Cuando el ARNip entra en la célula se une al ARNm objetivo por complementariedad de bases a través de su cadena guía y desencadena su destrucción. Realizan su función en el citoplasma. Todo este mecanismo se ve explicado en la Figura 3. Los primeros ARNip sintetizados han utilizado nanopartículas lipoides como vehículo para llegar a su diana. Ejercen su acción en el citoplasma. Se administran por vía subcutánea (Lavecchia & Cerchia, 2019).

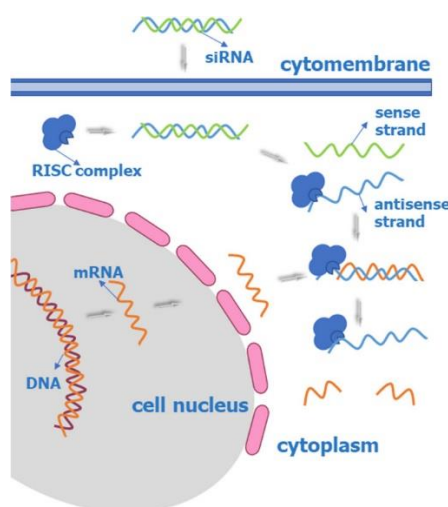


Figura 3. Mecanismo de acción de los ARNip. Rescatado de Chen et al., (2022)

Entre ellos destaca Inclisirán, un ARN bicatenario modificado conjugado con un tridente de N-acetilgalactosamina (GaINAc) que le permite unirse específicamente a los receptores de asialoglicoproteínas (ASGPR) que se expresan en los hepatocitos. De esta forma se consigue que Inclisirán entre al hepatocito a través de un endosoma. Ya en el interior se une a RISC (complejo proteico que actúa como regulador postraduccional induciendo silenciamiento de genes) que facilita la separación de las dos hebras, la unión de la hebra guía al ARNm de PCSK9 y la activación de la endonucleasa RNasa. Esta

escinde el ARNm impidiendo la traducción de PCSK9. La hebra pasajero es degradada por exonucleasas. De esta manera Inclisirán, ejerce su función inhibitoria sobre PCSK9 aumentando los niveles de LDLR (Lavecchia & Cerchia, 2019; Sarzani et al., 2023).

1.5.3. OLIGONUCLEÓTIDOS ANTISENTIDO (ASO)

Son oligonucleótidos monocatenarios. Los primeros que se sintetizaron son análogos de nucleótidos naturales de pequeño tamaño diseñados para unirse al ARN de interés con elevada especificidad y provocar su degradación. La vía principal para conseguir su degradación es la activación de la nucleasa RNasa H1 específica de ARN (Lavecchia & Cerchia, 2019), como se puede ver representado en la Figura 4. Ejercen su acción en el interior del núcleo. Los ASO se administran por vía subcutánea y son transportados hasta el núcleo de los hepatocitos unidos a proteínas plasmáticas (Chen et al., 2022). Estos compuestos disminuyen los niveles del ARNm objetivo y con ello la concentración de la proteína (Lavecchia & Cerchia, 2019).

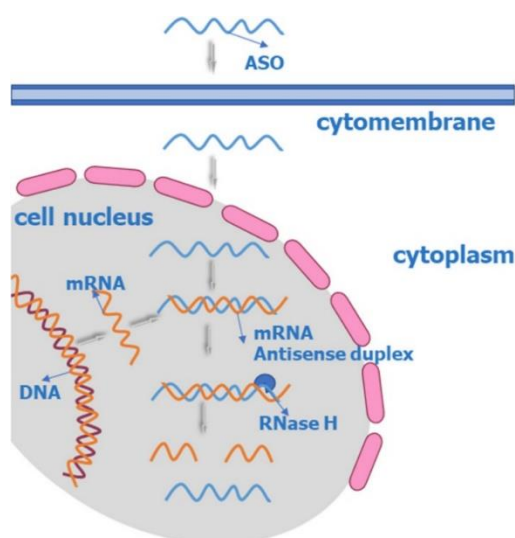


Figura 4. Mecanismo de acción de los ASO. Rescatado de (Chen et al., 2022)

Destaca Mipomersen. Se trata de un ASO complementario al ARNm de ApoB100, que se encuentra en el núcleo de los hepatocitos. La unión de Mipomersen al ARNm se produce a través de interacciones entre pares de bases complementarias (Chambergo-Michilot et al., 2022; Jain, 2023). Este complejo sirve de sustrato a la endonucleasa hepática RNasa H que escinde el complejo y degrada el ARNm de ApoB100 (Chen et al., 2022). Esto da como resultado la disminución de los niveles de LDL-C, VLDL, y Lp(a). Su acción reductora de las lipoproteínas es independiente de LDLR (Chambergo-Michilot et al., 2022).

1.5.4. PEQUEÑAS MOLÉCULAS

Además de las estrategias innovadoras explicadas también se han desarrollado nuevos fármacos constituidos por pequeñas moléculas

Destaca la Lomitapida, fármaco que inhibe a la MTP. Como se explica anteriormente, esta proteína participa en la transferencia y la carga de triglicéridos y fosfolípidos en ApoB-100 regulando la formación de todas las lipoproteínas que poseen esta proteína (VLDL, LDL, y quilomicrones). Esto puede provocar un aumento de la grasa intrahepática (esteatosis). Se metaboliza en el hígado y se excreta un 50% a través de la orina y un 35% en las heces (Alonso et al., 2019).

1.5.5. ÁCIDO BEMPEDOICO

El Ácido Bempedoico (BA) es un profármaco que inhibe la síntesis de colesterol un nivel por encima de la HMG-CoA reductasa. Al llegar al hígado es activado por la enzima acil-CoA sintetasa 1 (ACSVL 1) dando lugar al metabolito ETC-1002-CoA. Tras la activación el metabolito activo inhibe la ACL produciendo una disminución en la concentración de acetil-CoA, sustrato subyacente para la síntesis de HMG-CoA. Por consiguiente, se disminuye la síntesis de colesterol (Michaeli et al., 2023; Muscoli et al., 2022). Los hepatocitos responden exponiendo en su membrana una mayor concentración de LDLR que les permite absorber más LDL lo que conlleva una disminución de los niveles de LDL-C (Bilen & Ballantyne, 2016; Muscoli et al., 2022). Además, BA también activa la proteína quinasa activada por AMP (AMPK); enzima que inhibe la HMGCR y la acetil-CoA carboxilasa reduciendo la síntesis de colesterol y ácidos grasos (Bilen & Ballantyne, 2016). Es importante destacar que el fármaco solo actúa en el hígado ya que es el único lugar donde se encuentra ACSVL 1, enzima necesaria para su activación. Esto impide que el fármaco entre en los músculos reduciendo el riesgo de miopatías y rabdomiólisis, efecto secundario característico de las estatinas (Muscoli et al., 2022).

Además de los fármacos aprobados mencionados anteriormente, también se están desarrollando nuevos fármacos que se encuentran en fase de investigación. Su mecanismo de acción y la estrategia utilizada aparece explicada en la Tabla 1 del anexo 1. De todos ellos se procede a explicar más detalladamente las terapias dirigidas al ADN y las vacunas en investigación.

1.6. FARMACOS NO APROBADOS: TERAPIAS DIRIGIDAS AL ADN Y VACUNAS EN INVESTIGACIÓN

1.6.1. TERAPIAS DIRIGIDAS AL ADN

Las terapias dirigidas al ADN también se están aplicando para tratar la FH. En concreto, se utilizan vectores virales para transportar e incorporar copias funcionales de genes como *LDLR*. Es fundamental lograr que el gen llegue solo al lugar donde se quiere introducir por ello, en este caso, los vectores utilizados deben tener una elevada afinidad por los hepatocitos. Así se ha desarrollado AAV8.TBC.hLDLR (Anexo 1, Tabla 1), adenovirus adenoasociado (AAV) recombinante perteneciente al serotipo 8. En su interior transporta un transgén *LDLR* humano salvaje y está controlado por el promotor globulina fijadora de tiroxina, que es específico del hígado (Chen et al., 2022).

Recientemente se ha utilizado CRISPR-Cas9. Esta técnica se basa en la utilización de una nucleasa guiada por ARN que escinde la doble hélice de ADN en su diana. A continuación, CRISPR-Cas9 aporta una porción de ADN diseñado para su incorporación en el sitio objetivo. Se puede utilizar esta tecnología de edición del genoma para introducir mutaciones de pérdida de función en *PCSK9* (Chen et al., 2022).

1.6.2. VACUNAS ANTI-PCSK9. INMUNOTERAPIA ACTIVA ESPECÍFICA (SAIT)

Se puede aplicar la inmunización activa (SAIT) frente a PCSK9 para reducir los niveles de colesterol. Esto se consigue estimulando el sistema inmune mediante la administración de una vacuna que contenga péptidos específicos. El sistema inmune reacciona fabricando anticuerpos frente a estos péptidos que son característicos de PCSK9. Se han utilizado péptidos que están presentes en el extremo N de PCSK9 (Lavecchia & Cerchia, 2019). Se están desarrollando dos vacunas prometedoras: AT04A y AT06A (anexo 1, Tabla 1). Ambas contienen un péptido cuya secuencia es similar a la de PCSK9. El sistema inmune los reconoce como ajenos e inicia una respuesta frente a ellos que conlleva la síntesis de anticuerpos. Como la secuencia es bastante parecida a PCSK9 se produce una reacción cruzada y estos anticuerpos reaccionan frente a PCSK9 y la inhiben (Zeitlinger et al., 2021).

2 OBJETIVO

El objetivo fundamental del presente trabajo es realizar una revisión bibliográfica sobre los tratamientos de la FH; haciendo una comparativa entre la eficacia de los tratamientos habituales frente a las nuevas dianas y estrategias que se encuentran aprobadas y en investigación. Esto es relevante ya que, en muchos casos, con la terapia habitual, no se obtienen los resultados adecuados, por lo que son necesarios nuevos fármacos. También se ahonda en el papel que ejercen estos fármacos en la sostenibilidad del ecosistema; teniendo en cuenta que son considerados como contaminantes emergentes.

3 METODOLOGÍA DE BÚSQUEDA

Se ha realizado una búsqueda bibliográfica en las siguientes bases de datos: Pubmed, Medline, Google Scholar y Scopus. En primer lugar, se han consultado las revisiones bibliográficas publicadas sobre este tema entre los años 2016 y 2024. En segundo lugar, se han consultado artículos y estudios relacionados con los fármacos en cuestión. Las palabras clave utilizadas son: “Familiar Hipercolesterolemi”, “PCSK9 inhibitor”, “Lomitapide”, “Alirocumab”, “Evinacumab”. Posteriormente, se ha realizado el estudio exhaustivo de la bibliografía consultada para elaborar unos resultados y discusión que resuelvan el objetivo del presente trabajo. Finalmente, las conclusiones alcanzadas se han desarrollado al final del documento.

4 RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Las diferentes estrategias explicadas anteriormente se utilizan para desarrollar todos los fármacos que conforman las nuevas terapias de la FH. Estos fármacos, sus dianas y las estrategias utilizadas en cada caso están expuestos en la Tabla 1 del Anexo 1. A continuación se procede a presentar y comparar los perfiles de seguridad y eficacia de los diferentes fármacos, tanto nuevos como clásicos, atendiendo a la diana a la que van dirigidos.

4.1. HMGCR

Las estatinas son el tratamiento de primera línea para tratar la FH. Han demostrado ser eficaces en estudios clínicos y en la práctica clínica. En concreto, la atorvastatina a dosis máximas ha demostrado reducir los niveles de LDL-C en un 50% en pacientes con HeFH, además de disminuir el riesgo de desarrollar enfermedad cardiovascular (ECV). Cuando no se alcanzan los valores necesarios lo habitual es suplementar la terapia con ezetimiva

que ha demostrado aumentar la reducción del LDL-C en un 23% cuando se añade al tratamiento con estatinas. Sin embargo, muchos pacientes con FH no consiguen alcanzar los niveles adecuados de LDL-C con estos fármacos, o bien son intolerantes a las estatinas (Chen et al., 2022). Muchos pacientes desarrollan mialgias y debilidad muscular. Las estatinas también aumentan la probabilidad de desarrollar diabetes (Beltran et al., 2022). Por todo ello es necesario añadir otros medicamentos (Chen et al., 2022).

4.2. PCSK9

Los inhibidores de PCSK9 se utilizan para tratar la FH porque disminuyen considerablemente los niveles de LDL-C. También bajan los niveles de ApoB y como consecuencia disminuye la transferencia de colesterol de la HDL a la ApoB, lo que se traduce en un aumento de HDL. También disminuyen los niveles de Lp(a), lo que conlleva una disminución del riesgo de desarrollar ACSV. Esto les confiere una ventaja respecto a las estatinas que no tienen ningún efecto sobre los niveles de la Lp(a) (Coppinger et al., 2022). Además, logran aumentar los niveles de apolipoproteína- A1 (Apo-A1), mejorando la relación Apo-B/Apo-A1, un indicador esencial para medir el riesgo de enfermedad cardiovascular e infarto de miocardio (Ge et al., 2021). Por otro lado, estos fármacos pueden reducir la respuesta inflamatoria arteriosclerótica (reducen la concentración de interleucina-6 y proteína C reactiva (Imran et al., 2023)) y la hiperactivación plaquetaria producida por PCSK9. Esto disminuye la probabilidad de sufrir un accidente cardiovascular (H.-F. Wang et al., 2022).

A pesar de que las mutaciones de pérdida de función de PCSK9 aumentan el riesgo de sufrir Diabetes Mellitus de tipo II por aumento de los niveles de glucosa en sangre, se ha demostrado que los inhibidores de PCSK9 no aumentan este riesgo ya que solo inhiben a la enzima en los hepatocitos permitiendo su producción en las otras partes del cuerpo (Coppinger et al., 2022).

Dentro de los fármacos inhibidores de PCSK9 destacan los mAb, que pueden administrarse en monoterapia o junto a estatinas obteniendo una mayor reducción de los niveles de LDL-C. En la actualidad hay dos fármacos de esta clase aprobados por la EMA y la FDA para tratar la HeFH, Evolocumab y Alirocumab (Coppinger et al., 2022). Además de reducir los niveles de LDL-C, son muy beneficiosos por ser capaces de disminuir la probabilidad de sufrir alguna enfermedad cardiovascular. Esto se debe a su capacidad de inhibir los efectos proinflamatorios y de activación plaquetaria inducidos por PCSK9 (H.-F. Wang et al., 2022). Recientemente se ha observado que estos dos mAbs

reducen el riesgo de sufrir un accidente cerebrovascular isquémico. En el caso de Evolocumab es más efectivo para reducir el Infarto de miocardio y Alirocumab para reducir el accidente cerebrovascular (W. Wang et al., 2021).

Estos fármacos se pueden administrar en monoterapia o combinados con la terapia habitual. Se han llevado a cabo numerosos estudios en los que se ha demostrado que la terapia conjunta con estatinas y mAb antiPCSK9 aumenta la reducción de los niveles de LDL-C entre un 54-74% frente al tratamiento de estatinas en solitario; y entre un 26-46% en comparación al tratamiento conjunto de estatinas y ezetimiba. De entre todos ellos podemos destacar el estudio FOURIER, en el que participaron pacientes con riesgo elevado de sufrir problemas cardiovasculares. En él se observó que el tratamiento con Evolocumab y estatinas reducía un 59% los niveles de LDL-C en comparación con el tratamiento de estatinas en solitario. Entre los efectos adversos detectados se recogen reacciones leves en el lugar de la inyección en el 2% de los pacientes que recibieron el fármaco frente a 1,6% de los que recibió placebo. Los ensayos llevados a cabo con Alirocumab y estatinas arrojan resultados prácticamente idénticos en cuanto a eficacia y seguridad (solo se observa un ligero aumento en las reacciones en el lugar de la inyección cuando se administra Alirocumab (un 3,8% frente al 2%)) (Coppinger et al., 2022). Sin embargo, se realizó un metaanálisis para comparar la eficacia de estos dos mAbs y se detectó que Evolocumab reduce los niveles de LDL-C entre un 14-20% más que el Alirocumab con perfiles de seguridad similares (Coppinger et al., 2022). Atendiendo a este estudio podría afirmarse que el Evolocumab es una opción más recomendable que Alirocumab.

Estos fármacos también han demostrado su eficacia en monoterapia. Evolocumab ha demostrado reducir en solitario los niveles de LDL-C en un 55%. Esto lo convierte en un tratamiento útil para aquellos pacientes intolerantes a las estatinas.

En la actualidad hay otro mAb en estudio llamado LY3015014 que parece muy prometedor. En estudios de fase 2 ha demostrado ejercer una acción más duradera con una eficacia y seguridad similar a Evolocumab y Alaricumab. Todavía en ensayos preclínicos se encuentra el mAb 1B20. Aunque todavía es pronto para conocer su eficacia y seguridad, por ahora, los estudios realizados arrojan resultados similares a los otros mAbs antiPCSK9. (Coppinger et al., 2022).

Aunque en un principio los mAb antiPCSK9 no están dirigidos para tratar la HoFH, algunos han demostrado ser eficaces para tratarla. Esto se debe a que en esta patología se encuentran niveles elevados de PCSK9. Evolocumab y Alirocumab han demostrado una

reducción de los niveles de C-LDL del 30% y 36% respectivamente en pacientes con HoFH que estaban siendo tratados con el tratamiento habitual para reducir los lípidos (Coppinger et al., 2022).

Otro fármaco aprobado para tratar la HeFH, que también está dirigido hacia PCSK9 es el ARNi Inclisirán (Chen et al., 2022). Hasta la fecha los ensayos más importantes realizados con este fármaco son los ORION. En ellos se evalúa la seguridad y eficacia de Inclisirán a corto y largo plazo; y su capacidad para reducir el riesgo de sufrir enfermedades cardiovasculares en pacientes con FH que están tratados con la terapia tradicional (Jain, 2023). En los resultados obtenidos se observa una eficacia similar a los mAbs ya que consigue una reducción de entorno al 50% en los niveles de LDL-C (Coppinger et al., 2022; Sarzani et al., 2023). Además, Inclisirán también reduce los niveles de ApoB (43,1%), triglicéridos (12,6%) y Lp(a) (25,6%), aumentado el HDL-C en un 5,1% (Jain, 2023). Por otro lado, los anticuerpos antifármaco solo se observaron en el 2% de los pacientes y carecieron de relevancia clínica. No hay evidencias claras de que Inclisirán reduzca el riesgo de sufrir enfermedad cardiovascular aterosclerótica (Sarzani et al., 2023). En la actualidad se está llevando a cabo el ensayo ORIZON 3 que aportará evidencias en este sentido (Jain, 2023). En cuanto a los efectos secundarios, solo destacar una leve irritación en el lugar de la inyección que se observó entre el 2,5- 4,7% de los pacientes (Coppinger et al., 2022), por lo que el perfil de seguridad es equivalente al de los mAbs.

Inclisirán, al igual que Evolocumab y Alirocumab, está indicado para tratar HeFH en monoterapia en aquellos pacientes intolerantes a las estatinas y en combinación con el tratamiento tradicional para la hipercolesterolemia cuando este no es suficiente para conseguir los niveles de LDL-C óptimos. La principal ventaja que presenta frente a los mAb es su posología ya que se administra cada 6 meses, a diferencia de los mAbs que se suelen administrar cada 15 días. Esto aumenta la adherencia al tratamiento (Coppinger et al., 2022; Lavecchia & Cerchia, 2019). Sus principales desventajas son que su precio es muy superior al de los mAbs (Coppinger et al., 2022); y que no ha demostrado reducir las muertes por eventos adversos cardiovasculares mayores (MACE) como si han hecho los mAbs aprobados (Imran et al., 2023). Esta afirmación está un poco en entredicho porque no hay evidencias claras de este efecto. Para los tres fármacos se necesitan más estudios a largo plazo (Jain, 2023; W. Wang et al., 2021) .

Hasta el momento solo se ha desarrollado un ASO prometedor para inhibir PCSK9 llamado AZD8233 (ION-863633), que se encuentra en estudios de fase 1 (Fu et al., 2022).

Otra estrategia utilizada para inhibir PCSK9 es la inmunización activa. Hasta la fecha la vacuna más prometedora es AT04A que ha demostrado en estudios de Fase 1 reducir los niveles de LDL-C en torno al 40% (Zeitlinger et al., 2021). El problema de las vacunas radica en que la síntesis de anticuerpos es muy variable. La parte positiva es que estos anticuerpos no se ven afectados por mAb antifármaco (Lavecchia & Cerchia, 2019).

También se ha utilizado un adenovirus como vehículo para expresar CRISPR-Cas 9 y un ARN guía CRISPR específico de *PCSK9* para el hígado del ratón. Los resultados son prometedores ya que se observó una mutagénesis en *PCSK9* superior al 50%; lo que se tradujo en una disminución en la concentración de PCSK9 y un aumento de LDLR. También se ha utilizado el Cas9 de *Staphylococcus aureus* para editar *PCSK9* en los hepatocitos de ratones. En este caso el porcentaje de mutagénesis fue del 40%; y también se observó una disminución potente de PCSK9 y de los niveles de LDL-c. Como siempre que se utiliza esta técnica, el objetivo principal es conseguir limitar la mutagénesis al gen de interés (Lavecchia & Cerchia, 2019)

En la actualidad se están probando varios péptidos de pequeño tamaño para inhibir la acción de PCSK9. Estas moléculas se unen al sitio catalítico de la enzima inhibiendo su acción. De entre ellas podemos destacar una proteína de fusión recombinante llamada LIB003. Está constituida por una adnectina conjugada con albúmina sérica. En estudios de fase 2 ha demostrado un buen perfil de seguridad y eficacia reduciendo los niveles de LDL-C en torno al 58% en comparación con la terapia con estatinas. Se administra una vez al mes por vía subcutánea, como la mayoría de inhibidores de PCSK9. Su principal ventaja es que es estable a temperatura ambiente lo que facilita su conservación. También se están desarrollando otras 2 proteínas prometedoras, Pep 2-8 y EGF-A9, péptidos miméticos a EGF-A que se podrían administrar por vía oral. Esto mejoraría la adherencia al tratamiento y supone una gran ventaja frente al resto de inhibidores de PCSK9, que se administran por vía subcutánea (Coppinger et al., 2022; Lavecchia & Cerchia, 2019).

Como se ha comentado anteriormente, los inhibidores de PCSK9 no resultan ser muy eficaces para la HoFH, ya que en ella los niveles de LDLR son muy bajos o nulos. Por ello, para tratar esta patología se diseñan fármacos dirigidos a otras dianas.

4.3. ACL

Otra aproximación para reducir los niveles de colesterol es la inhibición de la ACL, enzima que participa en su síntesis. Dirigido a esta diana se encuentra el profármaco Ácido Bempedoico. Se han llevado a cabo multitud de ensayos clínicos para evaluarlo.

Los más relevantes son los ensayos de fase 3 CLEAR en los que se evaluó la seguridad y la eficacia en pacientes que sufrían aterosclerosis o HeFH. En todos ellos se observó una disminución entorno al 20% de los niveles de LDL-C. También se observó reducción de la concentración de ApoB, no-HDL-C y colesterol total (Michaeli et al., 2023; Muscoli et al., 2022). Cabe destacar que BA se relacionó con una disminución en la aparición o empeoramiento de la diabetes mellitus (Muscoli et al., 2022). Dentro de los efectos adversos más frecuentes detectados podemos destacar: infección del tracto urinario (4,5%), dolor de cabeza (2,8%), aumento de ácido úrico (2,1%), gota (1,4%) y reducción del filtrado glomerular (Michaeli et al., 2023). También se observó colelitiasis (Muscoli et al., 2022). La frecuencia de miopatías, rabdomiólisis y otros efectos secundarios relacionados con los músculos fue mucho menor que cuando se trata con estatinas, no observándose diferencia en la prevalencia de estas reacciones adversas entre los pacientes tratados con BA y los tratados con placebo; convirtiéndolo en un tratamiento eficaz para aquellos pacientes intolerantes a las estatinas (Laufs et al., 2019). Por otro lado, el aumento de los niveles de AMPK activada ocasionado por este fármaco ha demostrado una reducción de la producción de quimioquinas y citoquinas proinflamatorias. También mejora la regulación de la glucosa (Bilen & Ballantyne, 2016). Está aprobado por la FDA para tratar pacientes que sufren HeFH o enfermedad cardiovascular aterosclerótica como agente reductor de los niveles de LDL-C. La EMA lo aprobó para la hipercolesterolemia primaria o dislipidemia mixta. Se administra por vía oral una vez al día ya que su vida media está entre las 15 h y las 24h (Michaeli et al., 2023). Esto supone una ventaja frente a los inhibidores de PCSK9. Sin embargo, estos logran una reducción de colesterol más elevada.

4.4. ANGPTL3

Otra estrategia para disminuir los niveles de colesterol es la inhibición de la proteína ANGPTL3. Su acción es independiente de los LDLR por lo que estos fármacos pueden aplicarse para tratar la HoFH. En la actualidad está aprobado por la EMA y la FDA el mAb Evinacumab. Se han realizado ensayos clínicos de fase 3 con pacientes con HoFH en los que se administraba este fármaco cada 4 semanas. Los resultados fueron positivos ya que se observó una reducción de muchos parámetros relacionados con la enfermedad. En concreto redujo: un 49% los niveles de LDL-C, un 37% los niveles de ApoB-100, un 52% el no HDL, un 48% los niveles de colesterol total, un 50% los triglicéridos y un 90% ApoC-III (Michaeli et al., 2023). Los efectos secundarios observados son poco

frecuentes. Entre ellos podemos destacar nasofaringitis, cefalea, purito en el lugar de la infusión y síntomas similares a la infección por influenza. Por ello se trata de un fármaco con buen perfil de seguridad y eficacia muy útil para tratar pacientes con HoFH (Chen et al., 2022).

Siguiendo esta misma estrategia, en fase de estudio se encuentra el ARNip ARO-ANG3. Hasta ahora se han realizado ensayos de fase I/II en los que se ha observado que, entre los pacientes que sufrían FH, el ARO-ANG3 reducía los niveles de ANGPTL3 circulante entre el 62% y el 92% tras 16 semanas de tratamiento de manera dosis dependiente. También redujo los niveles de LDL-C entre el 23-37% y los de triglicéridos entre 25-43%; sin observarse efectos secundarios graves. Los más frecuentes fueron infección del tracto respiratorio (30% de los pacientes) e irritación en el lugar de la inyección (13% de los pacientes). Se trata de un fármaco prometedor dirigido a pacientes con HoFH (Chen et al., 2022). Sin embargo, sus perfiles de seguridad y eficacia parecen ser peores que los de Evinacumab, aunque es pronto para sacar conclusiones.

También se han sintetizado ASO dirigidos a ANGPTL3. Destaca en fase de estudio 2 el Vupanorsen. En un ensayo de fase II en el que participaron pacientes con Diabetes Mellitus tipo 2, niveles altos de triglicéridos y esteatosis hepática se observó que, tras 6 meses de administración semanal de Vupanorsen, disminuían los niveles de triglicéridos (44%), ApoC-III (58%), no-HDL-C (18%), colesterol total (19%), LDL-C (7%), HDL-C (24%) Y ApoB (9%). No se observó ningún efecto sobre los niveles de glucosa. En lo referente a los efectos secundarios tan solo se observaron leves y en el lugar de la inyección. En otros estudios se han observado también síntomas similares a la infección por influenza. Todo ello invita a pensar que este fármaco podría suponer una nueva estrategia para minimizar el riesgo cardiovascular en personas con FH (Chen et al., 2022). Pero su perfil de eficacia para tratar la HoFH apunta a ser mucho menor que el de los fármacos anteriores ya que su influencia sobre los niveles de LDL-C es muy limitada.

4.5. MTP

Otra estrategia para tratar la HoFH es la inhibición del enzima MTP. En la actualidad hay un fármaco aprobado por la EMA y la FDA que sigue este mecanismo de acción, la Lomitapida (Jain, 2023). Se han realizado varios estudios de fase III con pacientes que sufren HoFH en los que se comprobó que este fármaco disminuía en torno al 50% los niveles de LDL-C (Alonso et al., 2019). Sin embargo, se observó un aumento en las enzimas hepáticas debido a la acumulación de lípidos en los hepatocitos. También se

detectaron síntomas gastrointestinales. Todos estos efectos secundarios se pueden controlar disminuyendo la dosis administrada de fármaco o suspendiendo el tratamiento de forma temporal (Michaeli et al., 2023). En cuanto a la probabilidad de sufrir MACE, los datos no son muy concluyentes ya que los estudios contienen un número bajo de participantes. Aun así, los datos obtenidos sugieren una reducción de estos eventos y un aumento de la esperanza de vida de unos 5 años (Alonso et al., 2019). Debido a su elevada hepatotoxicidad, todos los pacientes tratados con este fármaco deben estar monitorizados (Jain, 2023). Por todo ellos se trata de un fármaco eficaz, pero con un perfil de seguridad bajo. En la actualidad se está probando en embarazadas y pacientes pediátricos con HoFH (Michaeli et al., 2023).

4.6. APOB-100

Como inhibidor de ApoB100, la FDA ha aprobado el ASO Mipomersen. Se han llevado a cabo estudios de fase III en los que se ha demostrado que disminuye los niveles de LDL-C en pacientes que sufren HoFH y HeFH. Los resultados obtenidos son más consistentes en el caso de HeFH. En los pacientes con HoFH se ha observado una disminución de entorno al 25%, pero es muy desigual entre individuos. En algunos no se han visto modificaciones y en otros los niveles de LDL-C se han reducido en tono al 80%. También ha demostrado disminuir los niveles de Lp(a) en un 21% (Jain, 2023). Dentro de los efectos secundarios que produce podemos destacar las reacciones en el lugar de la inyección (Chambergó-Michilot et al., 2022) y los problemas hepáticos; en concreto la hepatotoxicidad y la esteatosis, ya que el hígado no es capaz de eliminar el exceso de grasa ocasionado por la disminución de ApoB (Chen et al., 2022). Además, produce síntomas similares a la gripe, problemas gastrointestinales y cardiovasculares (Michaeli et al., 2023). Por ello, pese a demostrar su eficacia en ambos tipos de FH, solo está aprobado por la FDA para tratar la HoFH (Chen et al., 2022; Michaeli et al., 2023), en combinación con el tratamiento habitual para la FH (Zubieliené et al., 2022). Como su perfil de seguridad es bajo; la respuesta que dan los pacientes difiere mucho de una persona a otra; y el coste del tratamiento es muy elevado (Chen et al., 2022) se trata de un fármaco menos atractivo que los anteriores ya aprobados.

4.7. LPA

Se pueden destacar tres fármacos prometedores en investigación para disminuir la Lp(a). Dos de ellos son ARNip llamados Olpasirán y SLN360. El primero ha demostrado, en un

ensayo de fase 1, disminuir los niveles de Lp(a) entre un 71% y un 97%. En la actualidad se está llevando a cabo un estudio de fase 2 con pacientes que padecen ECV cuyos resultados apuntan a una reducción del hasta el 90% en los niveles de Lp(a) (Michaeli et al., 2023). En cuanto al segundo, todavía se encuentra en estudios de fase I. Ha demostrado reducir los niveles de Lp(a) entre el 70 -80%. También disminuye los niveles de LDL-C un 26%. Estos dos ARNip presentan enormes perspectivas de futuro, pero aún es pronto para saber a dónde van a llegar. Se necesitan estudios con más participantes para obtener mejores datos (Fu et al., 2022).

El tercer fármaco a tener en cuenta es el ASO Pelicarsen. Ha demostrado en un ensayo de fase 2 que reduce en un 80% los niveles de Lp(a) de manera dosis dependiente. Además, el fármaco es bien tolerado. En la actualidad se está llevando a cabo un estudio multicéntrico llamado HORIZON cuyo propósito es investigar la repercusión que tiene Pelicarsen sobre MACE. Los resultados se esperan para 2025 (Michaeli et al., 2023). Se supone que estos fármacos reducen considerablemente el riesgo de MACE, pero todavía no hay datos claros que lo avalen.

4.8. APOC-III

Como fármaco dirigido a inhibir ApoC-III destaca el ASO Volanesorsen. Está aprobado por la EMA para el tratamiento del Síndrome de Quilomicronemia Familiar (FCS). Ha demostrado en ensayos de Fase III reducir en 80% la concentración de APOC-III y como consiguiente un 71% los niveles de triglicéridos (Michaeli et al., 2023). Olezarsen es otro ASO en investigación. En un ensayo de fase I/II con individuos sanos se observó que disminuía los niveles de ApoC-III en torno a un 90% y los triglicéridos en torno al 77%. Demostró un perfil de seguridad y eficacia superior a Volanesorsen. En la actualidad están en marcha varios estudios de fase 2 y 3 con este fármaco (Michaeli et al., 2023). Estos fármacos también pueden ser útiles para tratar la FH ya que la disminución de ApoC-III disminuye la síntesis de LDL y aumenta la captación por parte de los hepatocitos de LDL-C.

También se está investigando un ARNip llamado ARO-APOC3. Se encuentra en ensayos de fase 1 y 2; y ha demostrado reducir los niveles de LDL-C en entre el 42 y el 53 %. Así mismo, reduce los triglicéridos entre el 41 y el 55%. Además, no se registran efectos adversos graves (Fu et al., 2022). Dado que reduce los niveles de LDL-C de forma independiente a LDLR este fármaco puede tener una mayor aplicación para tratar la HoFH.

4.9. CETP

En la actualidad se están explorando otros fármacos que inhiben encimas involucradas en la síntesis de lipoproteínas. Es el caso de los inhibidores de CTPE que han demostrado lograr una disminución de LDL-C entorno al 30-40% y aumentar los niveles sanguíneos de HDL (Zubieliené et al., 2022). De entre ellos destaca Anacetrapib ya que consigue un mayor aumento de los niveles de HDL disminuyendo en mayor media los niveles de LDL-C y el riesgo de desarrollar una ECV (Schmidt et al., 2021).

4.10. ÁCIDO NICOTÍNICO

Otro fármaco que se puede utilizar para tratar la FH es el Ácido Nicotínico. En la actualidad está en desuso y solo se utiliza en algunos niños. Su uso eleva el riesgo de sufrir miopatía, hepatitis e hiperuricemia. No se utiliza para la HoFH ya que no consiguen la reducción necesaria de LDL (Zubieliené et al., 2022).

4.11. Vector AAV (AAV8.TBG.hLDLR)

La utilización de AAV como vectores para transportar copias de *LDLR* está en fase de investigación. En la actualidad se están desarrollando estudios clínicos de fase I y II con AAV8.TBC.hLDLR en 9 pacientes con HoFH. Tiene una duración de 5 años (Chen et al., 2022). En julio de 2023 se publicaron los primeros resultados tras 18 semanas de tratamiento. Se observa una reducción de los niveles de LDL-C entre el 7% y el 28%, de ApoB entre el 5% y el 21% y de colesterol total entre el 7% y el 25% (REGENXBIO Inc., 2023). En caso de demostrar un perfil de seguridad y eficacia favorables supondría una buena terapia para tratar la HoFH. La ventaja de utilizar como vectores AAV es su limitada inmunogenicidad y nula patogenicidad en seres humanos (Chen et al., 2022).

4.12. AFÉRESIS

A pesar de la aplicación de estas nuevas terapias, en muchos casos se siguen sin alcanzar los niveles adecuados de LDL-C, sobre todo en la HoFH; y es necesario aplicar la aféresis de lipoproteínas (LA). Esta terapia puede reducir la LDL-C en más del 65% (Fu et al., 2022). Es una técnica bien tolerada con escasos efectos secundarios entre los que podemos destacar la hipotensión transitoria (Raina et al., 2019). Sin embargo, tiene elevados costos. La última opción para tratar la HoFH es el trasplante de hígado, pero no es un tratamiento habitual debido a la escasez de órganos y la necesidad de inmunocompatibilidad (Fu et al., 2022).

5 SOSTENIBILIDAD

En septiembre de 2015, los países que conforman las Naciones Unidas aprobaron los Objetivos de Desarrollo Sostenible (ODS) para garantizar que el progreso llegue de igual forma a todas las partes del planeta y que este sea sostenible y respetuoso con el medio ambiente (*Objetivos de Desarrollo Sostenible*, s. f.). Dentro de estos objetivos se encuentran varios que están relacionados con el objetivo del presente trabajo como: industria e innovación; producción y consumo responsables; acción para el clima; vida submarina; y vida de ecosistemas terrestres.

La industria farmacéutica es una de las más contaminantes, pero a la vez una de las más innovadoras. En la actualidad, los medicamentos están englobados dentro de los contaminantes emergentes ya que su producción, consumo y, sobre todo, su eliminación, ocasionan un gran impacto en el medio ambiente. El consumo diario de fármacos por gran parte de la población, como es el caso de las estatinas, genera una gran cantidad de residuos que son difíciles de tratar y que en gran parte acaban en las aguas produciendo su contaminación. Esto ocurre con la Simvastatina. Neuparth et al., (2020) han descubierto que este fármaco es capaz de interferir en la reproducción de un anfípodo marino generando problemas transgeneracionales. Además, este fármaco es capaz de modular la epigenética de las células mamíferas a concentraciones detectadas en las aguas marinas. A través de las plantas que absorben estas aguas contaminadas se introduce en la cadena trófica generando problemas que aún desconocemos. La innovación y el desarrollo de nuevas estrategias farmacológicas como los ARNip o los ASO, que se administran pocas veces al año, disminuye la cantidad de residuos generados y disminuye la cantidad de residuos químicos vertidos al ecosistema; siendo mucho más respetuoso con el medioambiente y promoviendo un consumo de recursos más sostenible. Sería positivo que los países implementen políticas que fomenten la investigación y la aplicación de estos nuevos fármacos con el fin de hacer realidad el cambio hacia un futuro más sostenible que permita alcanzar el objetivo de One Health. Esto no es más que conseguir el equilibrio óptimo entre la salud de las personas, los animales y los ecosistemas (*Una sola salud*, s. f.).

6 CONCLUSIONES

Gracias a la información expuesta en los resultados se ha llegado a las siguientes conclusiones:

- La terapia habitual para tratar cualquier tipo de hipercolesterolemia en muchos casos no es eficaz para tratar la FH, sobre todo la HoFH.
- Los inhibidores de PCSK9 suponen una terapia que obtiene muy buenos resultados para tratar principalmente la HeFH en combinación con estatinas, o en solitario para pacientes que son intolerantes o alérgicos a ellas. A pesar de su elevado coste de producción y la dificultad para su administración por vía subcutánea, presenta una alta seguridad y elevada adherencia ya que se administran pocas dosis al año. En la actualidad se están desarrollando nuevas moléculas que se administran por vía oral.
- El BA es muy eficaz para tratar la HeFH en pacientes intolerantes a las estatinas ya que al ser un profármaco cuya activación tiene lugar exclusivamente en los hepatocitos, no produce los efectos adversos característicos de estas.
- La mayoría de los pacientes que no consiguen alcanzar los niveles deseados de LDL-C son los que padecen HoFH ya que en la mayoría de los casos no producen LDLR.
- Los inhibidores de ANGPTL3 conforman una línea eficaz de tratamiento para la HoFH ya que su acción es independiente de LDLR destacando el mAb Evinacumab. En la actualidad se están investigando ARNip y ASO cuyos resultados son menos eficaces para disminuir los niveles de LDL-C, pero pueden ser utilizados para reducir el riesgo de ASCVD muy elevado en los pacientes con FH.
- La Lomitapida es un fármaco muy eficaz para tratar la HoFH, pero con una elevada hepatotoxicidad que obliga a realizar un seguimiento de los parámetros hepáticos en los pacientes. Por ello su aplicación es limitada.
- La HoFH también se puede tratar inhibiendo la ApoB-100 con Mipomersen. Resulta menos atractivo que los fármacos anteriores autorizados ya que presenta un perfil de seguridad bajo por su elevada hepatotoxicidad; su eficacia es irregular; y su coste es elevado.
- Los inhibidores de Lp(a) todavía se encuentran en fase de investigación. Hasta el momento no han demostrado ser muy eficaces para disminuir los niveles de LDL-C. Sin embargo, si reducen el riesgo de ASCVD; muy elevado en pacientes con FH.
- Dentro de los inhibidores de ApoC-III está aprobado el Volanesorsen para la FCS. Este fármaco también podría ser eficaz para la FH ya que reducen indirectamente los niveles de LDL-C. Esto se observa con el ARNip llamado ARO-APOC3.

- Los inhibidores de CTEP están en fase de investigación. Están ofreciendo datos prometedores de reducción de LDL-C por lo que podrían utilizarse en pacientes con HoFH o HeFH ya que su acción es independiente de LDLR.
- Se están desarrollando terapias dirigidas al ADN que utilizan vectores AAV o CRISPR/Cas9. Todavía se encuentran en fases muy temprana de investigación. Si se consigue que se dirijan a su diana en un futuro pueden dar buenos resultados ya que los efectos secundarios serían muy limitados.
- Como última opción, cuando no se consiguen alcanzar los objetivos con las terapias anteriores, se sigue aplicando la aféresis de lipoproteínas.
- En general, las terapias actuales tienen efectos terapéuticos limitados contra la FH grave, especialmente la HoFH y la HeFH, con LDLR disfuncional. Por eso es necesario continuar con la investigación en este ámbito.

7 BIBLIOGRAFÍA

- Abifadel, M., & Boileau, C. (2023). Genetic and molecular architecture of familial hypercholesterolemia. *Journal of Internal Medicine*, 293(2), 144-165. <https://doi.org/10.1111/joim.13577>
- Alonso, R., Cuevas, A., & Mata, P. (2019). Lomitapide: A review of its clinical use, efficacy, and tolerability. *Core Evidence*, 14, 19-30. <https://doi.org/10.2147/CE.S174169>
- Beltran, R. A., Zemeir, K. J., Kimberling, C. R., Kneer, M. S., Mifflin, M. D., & Broderick, T. L. (2022). Is a PCSK9 Inhibitor Right for Your Patient? A Review of Treatment Data for Individualized Therapy. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 19(24), 16899. <https://doi.org/10.3390/ijerph192416899>
- Bilen, O., & Ballantyne, C. M. (2016). Bempedoic Acid (ETC-1002): An Investigational Inhibitor of ATP Citrate Lyase. *Current Atherosclerosis Reports*, 18(10), 61. <https://doi.org/10.1007/s11883-016-0611-4>
- Chambergo-Michilot, D., Alur, A., Kulkarni, S., & Agarwala, A. (2022). Mipomersen in Familial Hypercholesterolemia: An Update on Health-Related Quality of Life and Patient-Reported Outcomes. *Vascular Health and Risk Management*, 18, 73-80. <https://doi.org/10.2147/VHRM.S191965>

- Chen, R., Lin, S., & Chen, X. (2022). The promising novel therapies for familial hypercholesterolemia. *Journal of Clinical Laboratory Analysis*, 36(7), e24552. <https://doi.org/10.1002/jcla.24552>
- Coppinger, C., Movahed, M. R., Azemawah, V., Peyton, L., Gregory, J., & Hashemzadeh, M. (2022). A Comprehensive Review of PCSK9 Inhibitors. *Journal of Cardiovascular Pharmacology and Therapeutics*, 27, 10742484221100107. <https://doi.org/10.1177/10742484221100107>
- Fu, Q., Hu, L., Shen, T., Yang, R., & Jiang, L. (2022). Recent Advances in Gene Therapy for Familial Hypercholesterolemia: An Update Review. *Journal of Clinical Medicine*, 11(22), 6773. <https://doi.org/10.3390/jcm11226773>
- Ge, X., Zhu, T., Zeng, H., Yu, X., Li, J., Xie, S., Wan, J., Yang, H., Huang, K., & Zhang, W. (2021). A systematic review and meta-analysis of therapeutic efficacy and safety of alirocumab and evolocumab on familial hypercholesterolemia. *BioMed Research International*, 2021. <https://www.hindawi.com/journals/bmri/2021/8032978/>
- Giammanco, A., Spina, R., Cefalù, A. B., & Averna, M. (2023). APOC-III: A Gatekeeper in Controlling Triglyceride Metabolism. *Current Atherosclerosis Reports*, 25(3), 67-76. <https://doi.org/10.1007/s11883-023-01080-8>
- Hamasaki, M., & Kotani, K. (2020). Lipoprotein(a) and Familial Hypercholesterolemia: A Short Review Including the Laboratory Viewpoint. *Cardiology Research*, 11(6), 356-359. <https://doi.org/10.14740/cr1145>
- Hipercolesterolemia familiar: Prevalencia, pronóstico y tratamiento.* (s. f.). Recuperado 24 de abril de 2024, de <https://campus.sanofi.es/es/ciencia/cardiovascular/vanguardia/2020/hipercolesterolemia-familiar>
- Imran, T. F., Khan, A. A., Has, P., Jacobson, A., Bogin, S., Khalid, M., Khan, A., Kim, S., Erqou, S., Choudhary, G., Aspary, K., & Wu, W.-C. (2023). Proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 inhibitors and small interfering RNA therapy for cardiovascular risk reduction: A systematic review and meta-analysis. *PLOS ONE*, 18(12), e0295359. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0295359>
- Ison, H. E., Clarke, S. L., & Knowles, J. W. (1993). Familial Hypercholesterolemia. En M. P. Adam, J. Feldman, G. M. Mirzaa, R. A. Pagon, S. E. Wallace, L. J. Bean, K. W. Gripp, & A. Amemiya (Eds.), *GeneReviews®*. University of Washington, Seattle. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK174884/>

- Jain, P. (2023). Traditional and novel non-statin lipid-lowering drugs. *Indian Heart Journal*. <https://doi.org/10.1016/j.ihj.2023.11.003>
- Karami, F., Salahshourifar, I., & Houshmand, M. (2019). The Study of rs693 and rs515135 in APOB in People with Familial Hypercholesterolemia. *Cell Journal (Yakhteh)*, *21*(1), 86-91. <https://doi.org/10.22074/cellj.2019.5692>
- Kounatidis, D., Vallianou, N. G., Poulaki, A., Evangelopoulos, A., Panagopoulos, F., Stratigou, T., Geladari, E., Karampela, I., & Dalamaga, M. (2024). ApoB100 and Atherosclerosis: What's New in the 21st Century? *Metabolites*, *14*(2), 123. <https://doi.org/10.3390/metabo14020123>
- Koutsogianni, A. D., Adamidis, P. S., Barkas, F., Liberopoulos, E., Su, T.-C., Yamashita, S., Liamis, G., & Rizzo, M. (2022). Familial Hypercholesterolemia and Lipoprotein(a): A Gordian Knot in Cardiovascular Prevention. *Metabolites*, *12*(11), 1065. <https://doi.org/10.3390/metabo12111065>
- Laufs, U., Banach, M., Mancini, G. B. J., Gaudet, D., Bloedon, L. T., Sterling, L. R., Kelly, S., & Stroes, E. S. G. (2019). Efficacy and Safety of Bempedoic Acid in Patients With Hypercholesterolemia and Statin Intolerance. *Journal of the American Heart Association*, *8*(7), e011662. <https://doi.org/10.1161/JAHA.118.011662>
- Lavecchia, A., & Cerchia, C. (2019). Recent advances in developing PCSK9 inhibitors for lipid-lowering therapy. *Future Medicinal Chemistry*, *11*(5), 423-441. <https://doi.org/10.4155/fmc-2018-0294>
- Michaeli, D. T., Michaeli, J. C., Albers, S., Boch, T., & Michaeli, T. (2023). Established and Emerging Lipid-Lowering Drugs for Primary and Secondary Cardiovascular Prevention. *American Journal of Cardiovascular Drugs*, *23*(5), 477-495. <https://doi.org/10.1007/s40256-023-00594-5>
- Morrow, M. R., Batchuluun, B., Wu, J., Ahmadi, E., Leroux, J. M., Mohammadi-Shemirani, P., Desjardins, E. M., Wang, Z., Tsakiridis, E. E., Lavoie, D. C. T., Reihani, A., Smith, B. K., Kwiecien, J. M., Lally, J. S. V., Nero, T. L., Parker, M. W., Ask, K., Scott, J. W., Jiang, L., ... Steinberg, G. R. (2022). Inhibition of ATP-citrate lyase improves NASH, liver fibrosis, and dyslipidemia. *Cell Metabolism*, *34*(6), 919-936.e8. <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2022.05.004>
- Muscoli, S., Ifrim, M., Russo, M., Candido, F., Sanseviero, A., Milite, M., Di Luozzo, M., Marchei, M., & Sangiorgi, G. M. (2022). Current options and future

- perspectives in the treatment of dyslipidemia. *Journal of clinical medicine*, *11*(16), 4716.
- Neuparth, T., Machado, A. M., Montes, R., Rodil, R., Barros, S., Alves, N., Ruivo, R., Castro, L. F. C., Quintana, J. B., & Santos, M. M. (2020). Transgenerational inheritance of chemical-induced signature: A case study with simvastatin. *Environment International*, *144*, 106020. <https://doi.org/10.1016/j.envint.2020.106020>
- Objetivos de Desarrollo Sostenible: ¿qué son? | eAcnur.* (s. f.). Recuperado 24 de abril de 2024, de <https://eacnur.org/es/blog/objetivos-de-desarrollo-sostenible>
- O'Donoghue, M. L., G. López, J. A., Knusel, B., Gencer, B., Wang, H., Wu, Y., Kassahun, H., & Sabatine, M. S. (2022). Study design and rationale for the Olpasiran trials of Cardiovascular Events And lipoproteiN(a) reduction-DOSE finding study (OCEAN(a)-DOSE). *American Heart Journal*, *251*, 61-69. <https://doi.org/10.1016/j.ahj.2022.05.004>
- Oestereich, F., Yousefpour, N., Yang, E., Phénix, J., Nezhad, Z. S., Nitu, A., Vázquez Cobá, A., Ribeiro-da-Silva, A., Chaurand, P., & Munter, L. M. (2022). The cholesteryl ester transfer protein (CETP) raises cholesterol levels in the brain. *Journal of Lipid Research*, *63*(9), 100260. <https://doi.org/10.1016/j.jlr.2022.100260>
- Raina, R., Young, C., Krishnappa, V., & Chanchlani, R. (2019). Role of Lipoprotein Apheresis in Cardiovascular Disease Risk Reduction. *Blood Purification*, *47*(4), 301-316. <https://doi.org/10.1159/000497447>
- REGENXBIO Inc. (2023). *AAV8-mediated Low Density Lipoprotein Receptor (LDLR) Gene Replacement in Subjects With Homozygous Familial Hypercholesterolemia (HoFH)* (Clinical trial registration NCT02651675). clinicaltrials.gov. <https://clinicaltrials.gov/study/NCT02651675>
- Sarzani, R., Spannella, F., Di Pentima, C., Giulietti, F., Landolfo, M., & Allevi, M. (2023). Molecular Therapies in Cardiovascular Diseases: Small Interfering RNA in Atherosclerosis, Heart Failure, and Hypertension. *International Journal of Molecular Sciences*, *25*(1), 328.
- Schmidt, A. F., Hunt, N. B., Gordillo-Marañón, M., Charoen, P., Drenos, F., Kivimaki, M., Lawlor, D. A., Giambartolomei, C., Papacosta, O., Chaturvedi, N., Bis, J. C., O'Donnell, C. J., Wannamethee, G., Wong, A., Price, J. F., Hughes, A. D., Gaunt, T. R., Franceschini, N., Mook-Kanamori, D. O., ... Finan, C. (2021). Cholesteryl

- ester transfer protein (CETP) as a drug target for cardiovascular disease. *Nature Communications*, 12, 5640. <https://doi.org/10.1038/s41467-021-25703-3>
- Sharifi, M., Futema, M., Nair, D., & Humphries, S. E. (2019). Polygenic Hypercholesterolemia and Cardiovascular Disease Risk. *Current Cardiology Reports*, 21(6), 43. <https://doi.org/10.1007/s11886-019-1130-z>
- Una sola salud.* (s. f.). Recuperado 21 de mayo de 2024, de <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/one-health>
- Wang, H.-F., Mao, Y.-C., Xu, X.-Y., Zhao, S.-Y., Han, D.-D., Ge, S.-Y., Song, K., Geng, C., & Tian, Q.-B. (2022). Effect of alirocumab and evolocumab on all-cause mortality and major cardiovascular events: A meta-analysis focusing on the number needed to treat. *Frontiers in Cardiovascular Medicine*, 9, 1016802. <https://doi.org/10.3389/fcvm.2022.1016802>
- Wang, W., Feng, Z., & Bai, J. (2021). Effects of alirocumab on cardiovascular events and all-cause mortality: A systematic review and meta-analysis. *Reviews in Cardiovascular Medicine*, 22(3), 873-881. <https://doi.org/10.31083/j.rcm2203093>
- Warden, B. A., Fazio, S., & Shapiro, M. D. (2021). Familial Hypercholesterolemia: Genes and Beyond. En *Endotext [Internet]*. MDText.com, Inc. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK343488/>
- Zeitlinger, M., Bauer, M., Reindl-Schwaighofer, R., Stoekenbroek, R. M., Lambert, G., Berger-Sieczkowski, E., Lagler, H., Oesterreicher, Z., Wulkersdorfer, B., Lührs, P., Galabova, G., Schwenke, C., Mader, R. M., Medori, R., Landlinger, C., Kutzelnigg, A., & Staffler, G. (2021). A phase I study assessing the safety, tolerability, immunogenicity, and low-density lipoprotein cholesterol-lowering activity of immunotherapeutics targeting PCSK9. *European Journal of Clinical Pharmacology*, 77(10), 1473-1484. <https://doi.org/10.1007/s00228-021-03149-2>
- Zubielienė, K., Valterytė, G., Jonaitienė, N., Žaliaduonytė, D., & Zabiela, V. (2022). Familial Hypercholesterolemia and Its Current Diagnostics and Treatment Possibilities: A Literature Analysis. *Medicina*, 58(11), 1665.

8 ANEXOS

Tabla 1. Mecanismos de acción de los nuevos fármacos hipocolesterolemiantes. Elaboración propia

ESTRATEGIA	DIANA	NOMBRE	MECANISMO DE ACCIÓN	APROBDO EMA/FDA
mAbs	PCSK9	Bococizumab	mAb humanizado que se une a PCSK9 inhibiendo su acción ¹ .	Fase de investigación detenida. No comercializado ² .
		Evolocumab	mAb humano que se une a PCSK9 circulante impidiendo que se una a LDLR ³ .	Aprobado por EMA Y FDA ¹ .
		Alirocumab	mAb humano que se une a PCSK9 circulante ⁴ .	Aprobado por la FDA ¹ .
		LY3015014 ¹	mAb humanizado antiPCSK9 ¹ .	Fase 2. No comercializado ¹ .
		1B20 ¹	mAb que interrumpe las interacciones necesarias para formar el complejo PCSK9-LDLR ¹ .	No comercializado.
	ANGPTL3	Evinacumab ⁵	mAb humano que inhibe ANGPTL3 impidiendo que esta inhiba a LPL Y EL ^{3,5} .	Aprobado por la EMA y FDA ⁵ .
ARNip	PCSK9	Inclisirán	ARN bicatenario conjugado con GalNac que se une al ARNm de PCSK9 impidiendo su traducción ^{2,6} .	Aprobado por la EMA ³ y FDA ⁶ .
	ANGPTL3	ARO-ANG3	Impide la la transcripción del ARNm de ANGPTL3 en los hepatocitos. Está conjugado con GalNac ³ .	Fase 1/2 ³ .
	APOC-III	ARO-APOC3	Inhibe la traducción del ARNm de ApoC ³ .	Fase 1 y 2 ⁷ .
	LPA	Olpasirán	Inhibe el ensamblaje de LPA dentro del hepatocito ya que impide la trascpción de APOA. Está conjugado con GalNac ⁸ .	Fase 1 y 2 ⁸ .
		SLN360	Inhibe la síntesis de LPA en el hepatocito. Esta conjugado con GalNac ⁷ .	Fase 1 ⁷ .
ASO	PCSK9	AZD8233	Se une al ARNm de PCSK9 impidiendo la síntesis de la proteína ⁷ .	Fase 1 ⁷ .
	ANGPTL3	Vupanorsen	Se une al ARNm de ANGPTL3 en el hígado. Está conjugado con GalNac ³ .	Fase 2 ³ .
	APOB-100	Mipomersen	Se une al ARNm de ApoB-100 a través de interacciones entre pares de bases complementarias ³ .	Aprobado por la FDA ³ . CREO QUE 2018 ELIMINADO
	APOC-III	Volanesorsen	Se une al ARNm de APOC-III en los hepatocitos ⁵ .	Aprobado por la EMA para tratar FCS ⁵ .
		Olezarsen	Se une al ARNm de APOC-III en los hepatocitos. Está conjugado con GalNac ⁵ .	Fase 2/3 ⁵ .
	LPA	Pelacarsen	Inhibe la síntesis de LPA ⁵ .	Fase 2 ⁵ .
ISIS 681257		Inhibe la síntesis de LPA ⁷ .	Fase 2 ⁷ .	

		TQJ230	Inhibe la síntesis de LPA ⁷ .	Fase 3 ⁷ .
Pequeñas moléculas	MTP	Lomitapida	Fármaco que inhibe a la MTP, disminuyendo la formación de VLDL ⁵ .	Aprobado por la EMA y la FDA ⁹ .
	ACL	Ác. Bempedoico	Profármaco cuyo metabolito inhibe la síntesis de colesterol al inhibir a ATP-citrato liasa ⁵ .	Aprobado por la EMA y la FDA ⁵ .
	CETP	Anacetrapib	Inhibe a la enzima CETP ¹⁰ .	Fase 3 ¹⁰ .
VACUNAS	PCSK9	AT04A	Péptido similar a PCSK9 que induce la síntesis de anticuerpos que neutralizan esta enzima ¹¹ .	Fase 1 ¹¹ .
		AT06A	Péptido similar a PCSK9 que induce la síntesis de anticuerpos que neutralizan esta enzima ¹¹ .	Fase de investigación detenida ¹⁰ .
Vector adenoviral	LDLR	AAV8.TBG.hLDLR	Gen <i>LDLR</i> transportado por un AAV al núcleo del hepatocito donde se integra en el ADNA.	Fase 1 y 2 ³ .
Referencias: (Coppinger et al., 2022) ¹ ; (Lavecchia & Cerchia, 2019) ² ; (Chen et al., 2022) ³ ; (W. Wang et al., 2021) ⁴ ; (Michaeli et al., 2023) ⁵ ; (Sarzani et al., 2023) ⁶ ; (Fu et al., 2022) ⁷ ; (O'Donoghue et al., 2022) ⁸ ; (Jain, 2023) ⁹ ; (Schmidt et al., 2021) ¹⁰ ; (Zeitlinger et al., 2021) ¹¹				